

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



Dissertação | Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina | 2016/2017

SÍNDROME 47, XYY – ESPECTRO FENOTÍPICO E IMPLICAÇÕES DIAGNÓSTICAS

Inês Marques Cadilhe Soares da Costa

Orientadora:

Dr.^a Ana Catarina de Magalhães Claro Prior

Porto | junho 2017

Dissertação | Artigo De Revisão Bibliográfica

SÍNDROME 47, XYY – ESPECTRO FENOTÍPICO E IMPLICAÇÕES DIAGNÓSTICAS

47, XYY Syndrome – Phenotype Spectrum and Diagnostic Implications

Inês Marques Cadilhe Soares da Costa

Dissertação de Candidatura ao grau de
Mestre em Medicina

Submetida ao
Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da
Universidade do Porto.

Orientadora: **Dr.^a Ana Catarina de Magalhães Claro Prior**

Assistente convidada do Instituto de Ciências Abel Salazar; Assistente Graduada de Pediatria

Afiliação: Centro Hospitalar do Porto - Centro Materno-Infantil do Norte

Largo da Maternidade de Júlio Dinis, 4050-371 Porto, Portugal

AGRADECIMENTOS

À Dr.^a Catarina Prior pela compreensão, profissionalismo e ajuda fundamental para superar as adversidades do último ano.

Aos meus pais António Manuel e Gracinda por me terem proporcionado o sonho de uma vida, por nunca duvidarem das minhas capacidades e por sempre impulsionarem o melhor de mim.

Ao meu irmão Pedro pela constante fonte de inspiração e relativização dos problemas.

Ao Rui, amigo do coração, pela paciência com que sempre escutou os meus desabafos e me motivou a continuar.

À Andreia, minha preciosa amiga, pelo apoio incondicional ao longo do curso e pelas largas horas de companhia de estudo.

ÍNDICE

I. RESUMO	5
II. ABSTRACT.....	6
III. MATERIAL E MÉTODOS.....	7
IV. SÍNDROME 47, XYY	8
IV.1 ENQUADRAMENTO.....	8
IV.2. CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA.....	9
IV.3. CARATERIZAÇÃO GENÉTICA.....	11
IV.4. DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL.....	12
IV.5. ALTERAÇÕES SOMÁTICAS E DE CRESCIMENTO	14
IV.6. ALTERAÇÕES DO NEURODESENVOLVIMENTO E DO COMPORTAMENTO	16
IV.7. NEUROMORFOLOGIA.....	19
IV.8. ABORDAGEM CLÍNICA	19
V. CONCLUSÃO.....	21
VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23
VII. ANEXOS	26
VII.1. CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE PERTURBAÇÕES DA COMUNICAÇÃO	26
VII.2. CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE INCAPACIDADE INTELECTUAL/ PERTURBAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO INTELECTUAL.....	27
VII.3. CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE PERTURBAÇÃO DESAFIANTE DE OPOSIÇÃO	28
VII.4. CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE PERTURBAÇÃO DO ESPECTRO DO AUTISMO	30
VII.5 CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE PERTURBAÇÃO DE DÉFICE DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE	33
VII.6. NEUROMORFOLOGIA.....	36

SIGLAS

PDAH – Perturbação de Défice de Atenção e Hiperatividade

PEA – Perturbação do Espectro de Autismo

QI – Quociente de Inteligência

I. RESUMO

INTRODUÇÃO: O síndrome 47, XYY é uma aneuploidia dos cromossomas sexuais relativamente comum, estimando-se que ocorra em aproximadamente 1 por cada 1000 nascimentos. Caracteriza-se pela presença de uma cópia extra do cromossoma Y em cada célula, afetando unicamente indivíduos do sexo masculino. Na maioria dos casos o padrão hereditário do síndrome 47, XYY não é herdado pelo que se considera que ocorre de novo.

OBJETIVOS: Breve descrição da evolução histórica do conhecimento relativo ao síndrome 47, XYY. Referência aos últimos avanços científicos nesta área.

DESENVOLVIMENTO: O síndrome 47, XYY não está associado a um fenótipo físico claramente discernível, embora existam algumas manifestações mais frequentes. A nível somático pode ocorrer uma elevada estatura e do ponto de vista neurodesenvolvimental pode observar-se desde a normalidade até dificuldades de aprendizagem, perturbações da linguagem ou atraso na aquisição das competências motoras, hipotonia, tiques motores e tremores involuntários. Foi também descrito um aumento da prevalência de Perturbação de Défice de Atenção e Hiperatividade e de Perturbação do Espectro do Autismo. Apesar das descrições iniciais que associavam o síndrome 47, XYY a comportamentos agressivos e a tendência criminosa, estudos mais recentes não o confirmam. Julga-se que grande parte dos indivíduos afetados não apresenta qualquer perturbação de relevo e que a maioria dos casos não seja diagnosticada.

CONCLUSÕES: O entendimento do real impacto clínico do cromossoma Y extra nas aneuploidias dos cromossomas sexuais como o Síndrome 47, XYY é ainda escasso e carente de novas abordagens. O aumento significativo do número de diagnósticos pré-natais do síndrome 47, XYY requer um conhecimento abrangente por parte das equipas médicas de modo a que seja possível informar os pais e fazer um seguimento adequado da criança. Não obstante, para propiciar um melhor esclarecimento deste síndrome, é necessário que se efetuem novas investigações no futuro.

PALAVRAS-CHAVE

Síndrome 47, XYY; Neurodesenvolvimento; Perturbação do Comportamento; Perturbação da Comunicação; Perturbação de Défice de Atenção e Hiperatividade; Perturbação do Espectro do Autismo.

II. ABSTRACT

INTRODUCTION: 47, XYY syndrome is an aneuploidy of the sex chromosomes relatively common, occurring in approximately 1 in every 1000 births. It is characterized by the presence of an extra copy of the Y chromosome in each cell, affecting only males. In the majority of cases, it is not inherited, occurring *de novo*.

OBJECTIVES: Brief description of the historic evolution of the 47, XYY syndrome. Reference to the latest scientific advances in this area, whose medical systematized knowledge is still scarce.

CONTENT: The 47, XYY syndrome is not associated with a clearly defined physical phenotype, although there are some more frequent manifestations. In what concerns somatic presentations, high stature can occur and from the neurodevelopmental point of view, it is possible to observe from the normality to the learning difficulties, language disturbances or delay in the acquisition of motor skills, hypotonia, motor tics and involuntary tremors. It was also depicted an increase in the prevalence of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder. Although initial descriptions associated 47, XYY syndrome with aggressive behavior and criminal tendency, later and better studies did not corroborate this. It is thought that a big part of the affected individuals do not actually present any disturbance and that the majority of cases are not even diagnosed.

CONCLUSIONS: The understanding of the real clinical impact of the extra Y chromosome in the sex chromosomal aneuploidies like the 47, XYY syndrome, is still scarce and needs to be clarified. The significant increase in the number of pre-natal diagnoses of the 47, XYY syndrome requires an extensive knowledge of the clinical teams to provide clear information to parents and an adequate child follow up. Nevertheless, to propitiate a better understanding of this syndrome, new investigations are necessary in the future.

KEY-WORDS

47, XYY syndrome; Neurodevelopment; Behavior Disorder; Communication Disorder; Attention Deficit Hyperactivity Disorder; Autism Spectrum Disorder.

III. MATERIAL E MÉTODOS

A presente dissertação teve por base uma consulta bibliográfica de artigos científicos nas bases de dados eletrônicas PUBMED e UpToDate.

As palavras-chave pesquisadas centraram-se nos termos “47, XYY Syndrome”, “Sex Chromosome Abnormalities” e “Behavioral and Social Phenotypes”.

Os artigos analisados referem-se às diferentes fases da descoberta do síndrome 47, XYY e ao crescente conhecimento científico sobre o tema que teve lugar nas últimas décadas.

A pesquisa não teve restrição relativamente à revista de publicação. Os artigos considerados foram publicados entre os anos de 1961 e 2017.

IV. SÍNDROME 47, XYY

IV.1 ENQUADRAMENTO

As anomalias dos cromossomas sexuais podem ocorrer sob a forma de alterações numéricas ou defeitos estruturais. Estima-se que, globalmente, ocorram em cerca de 1 por cada 448 nascimentos, tendo cada uma a sua incidência específica. As aneuploidias mais comuns dos cromossomas sexuais são o síndrome de Turner (45, X), o síndrome de Klinefelter (47, XXY) e o síndrome de Jacobs (47, XYY).

As anomalias do número de cromossomas sexuais são situações facilmente identificáveis na interpretação do cariótipo humano. (1)

O síndrome 47, XYY é uma aneuploidia dos cromossomas sexuais que afeta indivíduos do sexo masculino que apresentam uma cópia extra do cromossoma Y. Na literatura científica tem sido referido por várias designações, entre as quais síndrome de Jacobs, cariótipo XYY, síndrome XYY, síndrome YY ou síndrome do duplo Y.

A maioria dos casos do síndrome 47, XYY não é herdada de nenhum dos progenitores, ocorrendo de novo. Nestas circunstâncias a alteração cromossómica ocorre durante a formação das células do esperma de modo aleatório: verifica-se uma não-disjunção aquando da segunda divisão meiótica que resulta em células espermáticas com uma cópia extra do cromossoma Y. Caso alguma dessas células espermáticas atípicas seja responsável pela fecundação, a criança em causa nascerá com um cromossoma Y extra em todas as suas células. Existe ainda a possibilidade de mosaicismo 46, XY/ 47, XYY. Esta situação também não é herdada e ocorre durante a divisão celular aquando do desenvolvimento embrionário. Neste caso os indivíduos afetados apresentam células com cariótipo 46, XY e células com cariótipo 47, XYY em percentagens e localizações variáveis, de acordo com o momento e o local onde a alteração da divisão celular teve lugar. (2) (3)

Estima-se que ocorra em cerca de 1 por cada 1000 nascimentos, embora atualmente grande parte dos casos seja diagnosticado somente quando se efetua um teste pré-natal de rastreio de cromossomopatias, pelo que se supõe que esta razão seja na verdade superior. Efetivamente, o uso crescente de técnicas de diagnóstico pré-natal nas últimas décadas (como a amniocentese, a biópsia de vilosidades coriônicas e mais recentemente os testes fetais não invasivos no sangue periférico materno) tem contribuído para um aumento do número de fetos diagnosticados com este síndrome. A identificação pré-natal de um feto 47, XYY implica um complexo e desafiante processo de aconselhamento genético. A descoberta desta aneuploidia durante a gravidez está frequentemente associada um importante grau de ansiedade parental, podendo condicionar uma

alteração na dinâmica da relação pais-filho. É, pois, necessária e fundamental uma clara explicação aos pais das possíveis implicações clínicas do síndrome na criança. (4)

Os indivíduos com Síndrome 47, XYY apresentam habitualmente uma estatura elevada sendo o desenvolvimento pubertário normal. A maioria não exhibe problemas de fertilidade. A nível neurodesenvolvimental, é frequente a ocorrência de atraso motor e de perturbações da linguagem e da fala. Ainda que inicialmente descrito como associado a importante agressividade e a comportamentos delinquentes, estudos posteriores não confirmam essa associação, reportando contudo uma maior prevalência de Perturbação de défice de atenção e hiperatividade (PDAH), de Perturbação do espectro do autismo (PEA), de dificuldades de aprendizagem e de algumas alterações do comportamento, nomeadamente oposição e desafio. (1)

A esperança média de vida dos homens com cariótipo 47, XYY parece ser aproximadamente 10,4 anos inferior. Algumas das causas apontadas como explicação para este facto incluem o risco aumento para o desenvolvimento de neoplasias, bem como de patologia respiratória (nomeadamente asma) ou neurológica (epilepsia). Os comportamentos de risco, bem como os casos de traumatismos associados a esses atos poderão também contribuir para esta menor esperança de vida média. (2)

IV.2. CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA

CASO ÍNDICE

A primeira descrição do Síndrome 47, XYY foi efetuada em 1961 por Sandberg *et al.* com a publicação de um relatório de um indivíduo com este cariótipo, identificado em contexto de estudo parental de uma criança com trissomia 21. (5)

Este caso foi descrito posteriormente em maior detalhe por Hausckha *et al.*: tratava-se de um indivíduo do sexo masculino com 44 anos, estatura de 183 cm e com um grau ligeiro de obesidade. Sob o ponto de vista clínico, de relevante, apresentava uma neurodermite difusa, uma hérnia umbilical e uma lesão quística mandibular (de natureza desconhecida). O desenvolvimento sexual foi descrito como normal. Apresentaria um nível cognitivo ligeiramente inferior ao esperado e teria sido despedido de vários empregos, exercendo aquando da descrição uma tarefa manual. (6)

À data da descrição, este homem já teria sido casado duas vezes e seria pai de sete filhos. Foi efetuada uma cuidada caracterização familiar que em seguida se descreve. Do seu primeiro casamento, que teria culminado em divórcio, teriam havido seis gestações, com registo de um abortamento espontâneo. Uma dessas filhas, com cariótipo 46, XX, teria o diagnóstico de amenorreia primária com ausência de órgãos genitais internos. Os restantes quatro filhos terão

sido dados para adoção pelo que a sua avaliação não foi possível, embora existissem relatos de aparente normalidade clínica. O mais novo destes filhos viria a ser pai de gémeos dizigóticos, um dos quais terá falecido na infância por provável cardiopatia congénita, não apresentado a outra patologia aparente. A segunda mulher do caso índice terá tido três gestações, na primeira das quais apresentado um abortamento espontâneo. Da segunda gestação resultou uma filha saudável e da terceira uma criança com trissomia 21 livre (cariótipo 47, XX, +21). (5)

Considerando a história familiar descrita, os investigadores concluíram que dos dois casamentos do homem em causa teriam decorrido nove gestações conhecidas, duas que culminaram em abortamentos espontâneos e dois que resultaram em crianças com patologia diagnosticada. Como tal, foi colocada a hipótese de ocorrência de uma não-disjunção cromossómica envolvendo as gerações avaliadas. (5) (6)

INVESTIGAÇÕES SUBSEQUENTES

A descrição deste caso motivou o início de uma longa investigação relativa ao Síndrome 47, XYY que perdura até ao presente e cuja caracterização fenotípica não parece estar ainda concluída.

A fase de investigação que emergiu do relatório inicial consistiu na descrição de uma sucessão de casos clínicos identificados através da avaliação do cariótipo de homens com achados físicos anormais mas inespecíficos, muitas vezes associado a algum grau de défice cognitivo. Cerca de metade dos indivíduos avaliados apresentava criptorquidia, tendo sido questionado se tal corresponderia a uma característica do síndrome ou somente uma associação fortuita. (7)

Investigações posteriores vieram, efetivamente, a corroborar a existência de relação entre o síndrome 47, XYY e alteração no desenvolvimento testicular. Foi também sugerida uma possível relação com patologia osteoarticular no sentido em que foram detetados casos de displasia fibrosa óssea, osteoartropatia hipertrófica primária, sinostose radiocubital, protusão acetabular, irregularidades no desenvolvimento dos corpos vertebrais e atraso do encerramento epifiseal. (8)

Em 1963, Lambert relatou os resultados preliminares referentes a diagnóstico citológico do sexo genético em hospitais suecos para doentes do sexo masculino com défice cognitivo. Neste país, todos os esforços são efetuados no sentido de integrar na comunidade qualquer indivíduo com comportamentos não convencionais, pelo que todos os doentes internados corresponderiam a casos mais graves. Na população deste estudo os indivíduos com o síndrome 47, XYY não pertenciam ao grupo dos que tinham cometido delitos criminosos. (7)

Posteriormente, em 1965, Jacobs elaborou um estudo que envolveu os reclusos do hospital-prisão psiquiátrico de *Carstairs*, na Escócia. Dos 314 indivíduos do sexo masculino avaliados, 9 apresentavam um cariótipo 47, XYY, o que se traduzia numa frequência de aproximadamente

3%. Ao exame físico, estes 9 homens não apresentavam qualquer dismorfia ou outra alteração evidente, nomeadamente a nível genital. O único achado consistente nestes indivíduos foi uma elevada estatura relativamente aos restantes. Nesta publicação os autores sugerem a existência de uma predisposição de homens com cariótipo 47, XYY para comportamentos agressivos e criminosos. (9) (10) (11)

Trabalhos subsequentes efetuados por Casey *et al.* corroboraram esta predisposição, analisando aprofundadamente os trabalhos de Jacobs e sugerindo uma associação do síndrome com distúrbios da personalidade. É ainda de salientar que 7 dos 9 indivíduos descritos apresentavam um QI abaixo do esperado, entre 60 e 80. A personalidade destes homens foi descrita como extremamente instável e irresponsável, sendo que os crimes por estes cometidos foram considerados como atos de impulsividade sem ponderação das consequências a longo prazo das suas ações. Previamente à primeira condenação judicial, pelo menos 5 dos 9 reclusos já teriam tido problemas com figuras de autoridade como educadores, professores e até com a polícia, tendo registo criminal por pequenos delitos. Importa realçar que a idade média dos primeiros crimes destes jovens era de cerca de 13,1 anos e que não apresentavam história familiar criminal ou de doença mental. Num plano emocional, os autores destacaram uma clara dificuldade no estabelecimento de relações afetivas, com maior limitação na interpretação das emoções alheias do que aquela que seria expectável para o seu grau de inteligência. Estes homens possuíam também uma incapacidade para responder apropriadamente aos desafios da vida quotidiana, ausência de objetivos de vida construtivos e uma elaboração de planos futuros geralmente irrealista. Este estudo concluiu que a acentuada dificuldade destes indivíduos na adaptação social surgia da instabilidade emocional associada à sua incapacidade em tolerar qualquer frustração. No contexto hospitalar estruturado em que estavam inseridos, estes reclusos encontravam-se perfeitamente adaptados e apenas muito raramente exibiam comportamentos ou reações mais violentas. (12)

Posteriormente, em 2012, um estudo colaborativo entre geneticistas europeus e norte-americanos corroborou que os indivíduos 47, XYY têm uma maior prevalência de comportamento antissociais, que os autores relacionaram com QI em média 10 pontos inferior ao esperado e a um baixo estatuto socioeconómico. Estas condições conduziram a problemas legais e ao envolvimento em pequenos crimes. (1) (13)

IV.3. CARACTERIZAÇÃO GENÉTICA

O cromossoma Y é um dos cromossomas de menor dimensão do cariótipo humano, evidenciando o seu centrómero numa posição acrocêntrica. Geralmente é de fácil distinção em relação aos restantes autossomas apresentando uma maior semelhança sobretudo com os

pares 21 e 22 pelo facto de nunca ter pequenos satélites nos seus braços curtos e devido aos cromatídeos constituintes tenderem a aproximar-se um do outro, o que se traduz numa aparência algo distorcida. (4)

Tratando-se o síndrome 47, XYY de uma não disjunção cromossómica paterna foi equacionada a hipótese de poder haver uma relação entre a sua ocorrência e idade paterna avançada, o que não viria a confirmar-se. (14)

O cromossoma X e Y partilham sequências idênticas na região pseudoautossómica (PAR1), que equivale a um intervalo de 2.6 Mb nas pontas Xp e Yp. Neste sentido os genes são igualmente expressos na PAR1 do cromossoma X e Y, tendo esta constatação sido apontada como explicação para a elevada estatura presente neste síndrome. A sobreexpressão de três cópias dessa sequência, por oposição às habituais duas cópias, determina a ativação do gene SHOX. Este gene codifica para uma proteína que é um importante fator de transcrição com ação a nível do crescimento e maturação dos ossos dos membros. (15) (16) (17)

O cromossoma Y é ainda constituído por vários genes com potencial impacto neurológico como o PCDH11Y (protocaderina 11Y), TBL1Y (transducina β -like ligada ao Y) e NLGN4Y (neuroligina 4Y) que poderão justificar a forte associação a perturbações comportamentais, PDAH e PEA. O fenótipo cognitivo exibido no síndrome 47, XYY poderá estar relacionado com efeitos cromossómicos. (15) (17) (18)

IV.4. DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

Apesar de se tratar de uma das aneuploidias mais frequentes dos cromossomas sexuais, a escassez de estudos de larga escala que caracterizem a diversidade fenotípica deste síndrome permanece como um dos principais obstáculos ao conhecimento do mesmo. Grande parte dos rastreios efetuados em recém-nascidos não inclui a análise dos cromossomas sexuais ou do cariótipo. A maioria dos rapazes é diagnosticada na primeira década de vida no contexto de observação clínica por atrasos no desenvolvimento, questões comportamentais e avaliação de elevada estatura. Neste âmbito, é fundamental enfatizar o facto de que grande parte dos estudos se encontra inevitavelmente enviesada por descreverem casos de diagnóstico pós-natal em pacientes com um envolvimento clínico mais severo, com um desenvolvimento atípico e/ou perturbações comportamentais significativas, suspeitando-se que fiquem por descrever a maioria dos casos sem qualquer sintomatologia associada.

Ainda que seja um dos tópicos mais discutidos na atualidade, num estudo de 2013 os autores não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os achados físicos e patologia orgânica presentes em indivíduos com o diagnóstico estabelecido no período pré-natal e aqueles com diagnóstico efetuado após o nascimento. O mesmo estudo acentua, todavia, que as crianças

com diagnóstico pré-natal apresentavam uma média de QI superior e uma menor probabilidade de necessitarem de medidas de educação especial e terapia da fala. Este achado terá sido atribuído ao facto de os pais estarem mais alerta para eventuais perturbações neurodesenvolvimentais e naturalmente procurarem exercer um estímulo mais eficiente às crianças, traduzindo-se num melhor prognóstico. (19)

O diagnóstico pré-natal com estudo de cariótipo pode ser efetuado por métodos invasivos ou não invasivos. Os primeiros incluem a amniocentese e a biópsia das vilosidades coriônicas e acarretam um risco de abortamento que deverá ser devidamente transmitido aos pais. É provável que a tendencial banalização dos métodos não invasivos de análise de células fetais no sangue periférico materno venha a permitir uma clarificação das reais consequências do síndrome. (20) Independentemente das suas implicações diagnósticas, a deteção de uma anomalia cromossómica no período pré-natal constitui sempre um episódio significativamente traumático que pode ser devastador para o casal, devendo-lhe sempre ser prestada uma rigorosa informação e disponibilizado um adequado apoio psicológico. Apesar de diversos estudos de seguimento demonstrarem um desenvolvimento pós-natal normal nos indivíduos diagnosticados com síndrome 47, XYY destacando somente uma estatura acima da média, é ainda considerável a escassez de estudos relativos ao fenótipo neurológico, cognitivo e comportamental, que constituem as principais razões para a ansiedade e atitudes antecipatórias negativas. De realçar também o facto de existir ainda um significativo preconceito relativamente à associação destas alterações cromossómicas a comportamentos agressivos e antissociais, quer na população geral quer entre os profissionais de saúde. A correlação genótipo-fenótipo encontrada em pesquisas superficiais na internet traduz-se numa direta associação a comportamentos agressivos e até a atos criminosos, facto este que adquire um substancial impacto nos futuros pais que se deparam com esta situação. Nestas circunstâncias, a prestação de informação correta e o adequado encaminhamento para uma consulta de aconselhamento genético tornam-se particularmente relevantes, evitando decisões indevidamente fundamentadas como uma interrupção voluntária da gravidez e a perturbação do vínculo entre os pais e a criança.

A partilha de informação e o aconselhamento integrado de um geneticista clínico, de um pediatra do neurodesenvolvimento e de um psicólogo clínico constituem, portanto, uma medida primordial da abordagem pré-natal do indivíduo com síndrome 47, XYY e dos seus conviventes próximos. O objetivo desta abordagem multidisciplinar passa por providenciar aos pais o máximo de conhecimento necessário e de ferramentas de capacitação para que consigam lidar com as adversidades e incertezas que se seguem ao estabelecimento do diagnóstico.

No decorrer de uma sessão de aconselhamento genético pré-natal, os principais tópicos discutidos pela equipa multidisciplinar anteriormente mencionada deverão ir de encontro às questões formuladas pelos familiares. A primeira abordagem efetuada por um geneticista clínico deverá esclarecer pontos fundamentais como a descrição do cariótipo, a origem da alteração cromossómica 47, XYY e a precisão das técnicas de diagnóstico pré-natal. Numa segunda sessão poderá providenciar-se o apoio de um pediatra de modo a fornecer apoio e informação relativa às consequências clínicas do síndrome 47, XYY, à evolução natural da sua história clínica e quais as possibilidades terapêuticas a serem implementadas. Finalmente, todos os casais deverão poder ter acompanhamento de um psicólogo clínico que permita um apoio adequado às necessidades psicológicas do diagnóstico e prognóstico. Esta última ferramenta poderá ser ainda útil no desenvolvimento de competências e comportamentos de *coping* encorajando a resiliência.

A implementação de um sistema de acompanhamento destas famílias no período pré e pós-natal deveria ser efetuada em todos os centros genéticos de diagnóstico pré-natal. (4)

IV.5. ALTERAÇÕES SOMÁTICAS E DE CRESCIMENTO

O fenótipo do síndrome 47, XYY ainda não foi bem estabelecido o que dificulta a suspeição clínica. (21)

Neste sentido importa atentar em algumas questões que direcionem a observação clínica e maximizem a possibilidade diagnóstica e consequente atuação terapêutica. Existem características físicas e comportamentais com apresentação durante a infância que poderão indicar ao pediatra um diagnóstico precoce. (19)

As características somáticas incluem um normal peso e comprimento ao nascimento, com aceleração do crescimento na infância, atingindo uma estatura final superior à estatura-alvo estimada com base na estatura dos pais. Assim, a combinação da elevada estatura com perturbações comportamentais de início na infância poderá ser sugestiva de um cariótipo 47, XYY. Contudo, a influência da estatura média dos progenitores deve ser tida em consideração tendo em vista que um pai de baixa estatura pode ter uma criança 47, XYY de estatura aparentemente normal para a idade e género. (14) (19)

Ao exame físico poderá ainda ser detetável um aumento do perímetro cefálico adquirido, podendo ser observada macrocefalia em aproximadamente 33% dos casos. Este achado, assim como um risco aumentado de convulsões/epilepsia, foi associado a um aumento das substâncias cerebrais branca e cinzenta nestes indivíduos. O aumento da substância cinzenta parece decorrer de uma supressão da atividade sináptica condicionando a sua disfunção e anormal atividade elétrica cerebral. (22) À observação clínica no síndrome 47, XYY poderá ser também

ser observado um hipertelorismo em cerca de 60% dos casos. Considerando que este achado também se encontra presente noutras aneuploidias dos cromossomas sexuais foi sugerida uma provável relação entre a distância que separa os olhos e o número de cromossomas sexuais. Achados como hipotonia, clinodactilia e macroorquidia deverão ser igualmente valorizados já que poderão estar presentes em, respetivamente, 63%, 52% e 50% dos indivíduos com síndrome 47, XYY. (4) (19)

Diversos estudos tentaram estabelecer eventual correlação entre o síndrome e patologia de ordem diversa. Um estudo conduzido em Inglaterra desde 1959 avaliou a morbilidade e mortalidade em 667 indivíduos com síndrome 47, XYY e concluiu a existência de um risco aumentado de patologia do sistema nervoso central, patologia respiratória, problemas nefro-urológicos e malformações congénitas, não tendo sido verificado aumento da incidência de neoplasias nem da mortalidade associada a essa condição em relação à população geral. (23) As malformações congénitas identificadas incluíram pavilhões auriculares de baixa implantação, micrognatismo, hipoplasia peniana e criptorquidia. Agenesia renal ou displasia renal multiquística com sequência de Potter poderão estar também presentes. Malformações cardiovasculares raramente estão associadas a este síndrome. (8) (24)

Um outro estudo encontrou uma associação com risco acrescido de asma, estimando-se nesta população uma prevalência de 39% contra os 10% da população geral. É possível que o cromossoma Y extra amplifique o risco de atopia, já que a prevalência de atopia/asma e o reduzido diâmetro das vias aéreas são superiores no sexo masculino em comparação com o feminino. (25)

Outros aspetos fenotípicos de relevo como o desenvolvimento pubertário, os níveis de testosterona e a função testicular têm sido alvo de debate nas últimas décadas.

Embora existam poucos estudos que avaliem a função testicular e o desenvolvimento pubertário dos indivíduos 47, XYY durante a infância e adolescência, em 2013, Bardsley *et al.* não encontraram uma incidência aumentada de puberdade precoce em jovens com este cariótipo. Este estudo descreveu ainda que grande parte dos adolescentes 47, XYY apresentava marcadores de função testicular com valores dentro dos intervalos normais como a hormona anti-Mulleriana e a inibina B. Durante a puberdade os níveis de inibina B são tradutores do número de células de Sertoli e da espermatogénese, pelo que se espera um aumento fisiológico dos seus valores por volta dos 9 anos de idade. Todavia, os autores descreveram que 15% dos jovens avaliados apresentava valores de inibina B diminuídos após essa idade. Um outro estudo histológico das gónadas de fetos com síndrome 47, XYY revelou uma menor espermatogonia

nestes casos em comparação com o grupo de controlo. No entanto, a história do desenvolvimento testicular natural nos homens 47, XYY não se encontra bem definida. O aumento da dimensão testicular poderá estar relacionado com uma hiperplasia das células de Sertoli, células intersticiais ou proliferação das células de Leydig. (19) (26)

A associação de níveis elevados de testosterona nos indivíduos 47, XYY, apesar de controversa, tem sido refutada nos relatórios mais recentes. Os últimos estudos de seguimento em homens com cariótipo 47, XYY detetaram níveis normais de testosterona normais. De referir ainda que, até ao momento, a associação entre níveis elevados de testosterona e a presença de comportamentos agressivos ou aumento da criminalidade também não foi comprovada. (19)

A fertilidade nos homens 47, XYY tem sido largamente debatida em diversos estudos. Julga-se existir uma associação a microdeleções no braço longo do cromossoma Y, especificamente num gene presente na região Yq11 que corresponde ao fator azoospermico. Neste sentido seria possível que as cópias extra dos genes existentes nesta região do cromossoma Y contribuíssem para uma redução da fertilidade destes indivíduos. (27) Porém, a associação do síndrome 47, XYY com infertilidade tem sido consistentemente refutada ao longo dos últimos anos, considerando-se inclusive que a maioria do esperma produzido por estes homens apresenta um cariótipo normal. (2) (3) (28)

IV.6. ALTERAÇÕES DO NEURODESENVOLVIMENTO E DO COMPORTAMENTO

Os diagnósticos de patologia neurodesenvolvimental e comportamental parecem ser mais comuns quando o diagnóstico é pós-natal, constituindo frequentemente, nestas circunstâncias, o motivo de realização do cariótipo. Por outro lado, estima-se que quando o diagnóstico do síndrome é efetuado no período pré-natal, a identificação e orientação dos distúrbios neurodesenvolvimentais e comportamentais ocorra, em média, dois anos antes. (19)

47, XYY E PERTURBAÇÃO DA COMUNICAÇÃO

A generalidade dos estudos publicados até ao momento reporta distúrbios da fala e da linguagem nos indivíduos com Síndrome 47, XYY. A linguagem pode estar afetada tanto nos seus domínios compreensivo como expressivo, com início tardio da erupção linguística, léxico escasso ou utilização de frases curtas, frequentes nestes indivíduos. As competências metalinguísticas poderão encontrar-se igualmente afetadas, sendo clara uma dificuldade na compreensão de linguagem figurativa, na interpretação de ambiguidades, na expressão oral e na memória verbal. Também a articulação verbal pode estar comprometida. Estes distúrbios devem ser precocemente intervencionados pois, além de poderem afetar a participação social, são frequentemente precursores de dificuldades na aprendizagem da leitura e da escrita. (15) (29)

47, XYY E PERTURBAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO INTELECTUAL

Os estudos relativos ao síndrome 47, XYY são consistentes no que respeita à presença de perturbação do desenvolvimento intelectual. O fenótipo cognitivo pode incluir um largo espectro que varia desde a normalidade intelectual e adaptativa à perturbação do desenvolvimento intelectual (défice cognitivo). A medida padronizada para a avaliação da inteligência é o quociente de inteligência. Quando o diagnóstico ocorre em período pré-natal, a média de QI observada atinge resultados semelhantes aos da população geral. Contudo, se o diagnóstico for efetuado durante o crescimento da criança, verifica-se uma média de QI significativamente inferior em cerca de 10 pontos à do grupo anteriormente mencionado, podendo este achado não se traduzir diretamente em insucesso académico. (15) (19)

47, XYY E PERTURBAÇÃO DO COMPORTAMENTO

Estima-se que até 47% dos educadores procure ajuda médica especializada por queixas de “birras” persistentes, comportamento desafiante, relações conflituosas e pequenos furtos. Diversos relatos de comportamentos disruptivos têm sido descritos pelos pais de crianças com síndrome 47, XYY, referindo ações impulsivas, agressivas, por vezes incontáveis, que desafiam as normas do comportamento socialmente aceitável. (28) (30)

Sendo certo que a prevalência da perturbação do comportamento está aumentada nestes indivíduos, por vezes num registo de criminalidade, é também certo que a sua ocorrência está longe de ser universal ou inexorável. A ampla publicitação de comportamentos de agressividade e de delito tem contribuído para o preconceito a que estes indivíduos são frequentemente sujeitos.

Num estudo recentemente publicado, Money *et al.* avaliaram 35 indivíduos com Síndrome 47, XYY, rejeitando a hipótese da de uma predisposição de perturbações comportamentais ou criminosos pela simples existência de um cromossoma Y extra. Os autores referem a imoralidade do preconceito, mas também a necessidade de, ante a sua ocorrência, serem criminalmente contextualizados à luz da cromossomopatia. (31)

Na prática, grande parte das condenações judiciais ocorridas em indivíduos com Síndrome 47, XYY consiste em crimes de abuso sexual, furtos, fogo-posto e delitos menores.

Apesar da cromossomopatia poder estar associada a disfunção cerebral, diversos autores sublinham o papel que as baixas condições socioeconómicas e o défice cognitivo poderão desempenhar nestas circunstâncias. Os crimes mais frequentemente cometidos por estes indivíduos são, em média, distintos daqueles perpetrados pela generalidade dos criminosos: as

suas competências criminais são diminutas e os proveitos escassos. São necessários mais estudos para clarificar estes aspetos.

O impacto do diagnóstico precoce e da intervenção clínica direcionada na redução do número de homens 47, XYY condenados em tribunal não se encontra ainda esclarecido. (13)

47, XYY E PERTURBAÇÃO DE DÉFICE DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE

Estima-se que a prevalência de Perturbação de Déficit de Atenção e Hiperatividade na população com Síndrome 47, XYY seja de 52%, contra os até 16% descritos para a população geral. Os sintomas de distração, hipercinetismo e impulsividade interferem com o desempenho dos indivíduos nos diversos domínios – social, familiar, académico e/ou laboral e podem estar associados a alterações do comportamento como oposição, desafio e agressividade. Dada a elevada prevalência e o importante comprometimento do desempenho nas diversas áreas da vida, os clínicos devem estar especialmente alerta para os sintomas desta patologia para que seja precoce e devidamente orientada, farmacológica e não farmacologicamente, minorando assim o seu impacto. (32) (33)

47, XYY E PERTURBAÇÃO DO ESPECTRO DO AUTISMO

Uma das principais preocupações do neurodesenvolvimento no que diz respeito ao síndrome 47, XYY inclui a observação de sintomatologia sugestiva de Perturbação do Espectro do Autismo, como dificuldades a nível das competências sociais e da intencionalidade comunicativa. (34) (35) A prevalência de PEA em indivíduos com cariótipo 47, XYY é substancialmente superior à da população geral, respetivamente de 29% para 1%. Vários autores apontam como provável justificação para esta discrepância de valores o facto do cromossoma Y extra condicionar uma sobreexpressão de um ou mais genes ligados ao Y. Os mesmos estudos enfatizam a este nível o papel do gene da neurologina 4Y (NLGN4Y), amplamente associado a distúrbios neurodesenvolvimentais, em particular a PEA. (19) (35) (36)

Alguns estudos reportaram prevalências de PEA significativamente superiores quando o diagnóstico do síndrome 47, XYY é estabelecido no período pós-natal (40% vs 11%), o que poderá ser explicado pela maior procura de auxílio médico dos pais de crianças com sintomatologia evidente de PEA. Poderá também decorrer de um viés: quando a amostra é selecionada por sintomas neurodesenvolvimentais vs quando a amostra é aleatória como nos casos do diagnóstico pré-natal. São, contudo, necessários mais estudos para confirmar esta diferença. (19) (34) (37)

47, XYY E OUTRAS PERTURBAÇÕES NEURODESENVOLVIMENTAIS

Além das patologias neurodesenvolvimentais e psiquiátricas supramencionadas, os indivíduos com cariótipo 47, XYY podem manifestar outras patologias deste foro ainda que em menor prevalência como a perturbação de ansiedade (26% vs 0,4-3,6% na população geral), a perturbação depressiva (13% vs 2-5% na população geral), a perturbação bipolar (8% vs 1% na população geral) e a perturbação de oposição (6% vs 3,3% na população geral). A presença de tiques verbais e/ou motores foi detetada em 18% dos jovens avaliados. (19) (38)

IV.7. NEUROMORFOLOGIA

O perfil neurocognitivo e comportamental dos indivíduos com Síndrome 47, XYY encontra-se largamente documentado, ainda que não totalmente esclarecido. Contudo, o conhecimento relativo ao efeito do cromossoma Y supranumerário no desenvolvimento cerebral permanece pouco esclarecido. Estabelecer um fenótipo neuroanatômico associado a esta síndrome poderá ajudar a desvendar o papel dos genes do cromossoma Y que se encontram em duplicado na génese de perturbações neuropsiquiátricas como a PEA. Nesse sentido, têm recentemente sido efetuadas investigações na área da neuromorfologia com recurso a técnicas imagiológicas. Uma análise de imagens cerebrais de ressonância magnética utilizando uma combinação do método de morfometria baseada em voxel e baseada na superfície cortical demonstrou uma alteração do volume de substância cinzenta nas regiões parietais e insulares, paralelamente a extensas modificações da substância branca bilateralmente, nomeadamente uma redução nos lobos frontais e um aumento nos lobos parietais superiores. A área de superfície cortical analisada corroborou os achados anteriormente descritos, revelando uma redução do espessamento cortical nas regiões com alteração do volume de substância cinzenta e substância branca (ver anexo VII.6). Estes resultados preliminares sugerem que o cromossoma Y supranumerário parece exercer um importante impacto no desenvolvimento cerebral, providenciando uma explicação neurológica para as dificuldades de linguagem e perturbações comportamentais observadas neste síndrome. Estes achados são consistentes com estudos previamente realizados na área da Perturbação do Espectro do Autismo e que demonstraram um aumento do volume cerebral nestas crianças. (15) (22) (39)

IV.8. ABORDAGEM CLÍNICA

O conhecimento das características físicas, clínicas e neurodesenvolvimentais do síndrome 47, XYY é crucial para que o clínico consiga efetuar um diagnóstico precoce e assim possibilitar uma adequada abordagem terapêutica.

Se o diagnóstico for estabelecido no período pré-natal, o acompanhamento médico pode ser efetuado em consulta regular de promoção de saúde infantil, devendo contudo o clínico estar alerta para as manifestações orgânicas mais prevalentes nestas crianças como por exemplo a asma. Além disso, especial atenção deve ser dedicada ao rastreio de patologia neurodesenvolvimental e do comportamento, como perturbações da fala e linguagem, perturbação de défice de atenção e hiperatividade, perturbações do espectro do autismo, perturbação de oposição e desafio e agressividade. (18) (19)

Na ausência de diagnóstico pré-natal, a ocorrência de macrocefalia, hipotonia, tremor e macroorquidia deverá motivar a realização de cariótipo.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de síndrome 47, XYY deve ser dada particular atenção às patologias com prevalência elevada nesta cromossomopatia. A ocorrência de convulsões, de suspensão de atividade compatível com crises de ausência ou perturbação no sono com significativo impacto no quotidiano, deve motivar a realização de avaliação neurológica cuidada e de eletroencefalograma.

Apesar de moderado, o tremor poderá constituir um obstáculo, tanto a nível da autonomia – na alimentação, no despir e vestir, como a nível académico, comprometendo particularmente a grafomotricidade. Neste contexto, a implementação de medidas de apoio como intervenção precoce e terapia ocupacional, bem como terapia farmacológica nas situações mais graves deve ser ponderada.

A orientação para uma consulta de Neurodesenvolvimento está indicada aquando da suspeita ou diagnóstico de alguma das patologias deste foro anteriormente mencionadas.

É de salientar que a ocorrência da cromossomopatia, *per se*, não obriga a um seguimento especializado, mas antes a uma especial atenção para sintomatologia evocadora de distúrbios neurodesenvolvimentais ou comportamentais que, a ocorrerem, justificam imediata orientação.

O diálogo entre pais, clínicos, docentes e terapeutas adquire uma especial relevância na perspetiva do desenvolvimento máximo do potencial da criança, contribuindo para o sucesso académico e social da criança com redução de comportamentos agressivos muitas vezes relacionados com frustração e baixa autoestima. (19)

V. CONCLUSÃO

Apesar de descrito primeiramente há muitas décadas, apenas nos últimos anos têm sido efetuados estudos controlados de maior escala que documentam detalhadamente o perfil físico e cognitivo do síndrome 47, XYY.

Ainda que muitas das crianças diagnosticadas com este síndrome apresentem um desenvolvimento dentro dos parâmetros da normalidade, as mais recentes investigações demonstraram um risco aumentado para perturbações neurodesenvolvimentais como perturbações do desenvolvimento intelectual (défice cognitivo) e perturbações da comunicação. Do mesmo modo, a perturbação de défice de atenção e hiperatividade e a perturbação do espectro do autismo foram também descritas como fortemente associadas ao cariótipo 47, XYY. De enfatizar que a associação a comportamentos agressivos e a tendência criminosa inicialmente descritos foi refutada pelos estudos mais recentes. (12) (13) (14)

Nas últimas décadas tem-se constatado um aumento significativo do número de diagnósticos pré-natais do síndrome 47, XYY. De modo a informar os pais adequadamente durante a gestação e a providenciar um acompanhamento adequado *a posteriori*, é de extrema importância a realização de mais e melhores estudos científicos. (19)

O contributo para o entendimento do real impacto clínico do cromossoma Y extra é ainda escasso e carente de novas abordagens. (28) Este problema deve-se provavelmente ao facto de muitos destes estudos incidirem sobre coortes com pequena amostragem e muitas vezes enviesados. A seleção pouco homogénea de modalidades de avaliação nos diferentes estudos e a ausência de estudos longitudinais impede uma conclusão segura relativa ao prognóstico neurocognitivo a longo prazo dos indivíduos com síndrome 47, XYY. (4) Importa realçar que, atualmente, uma pesquisa básica na internet poderá condicionar um real impacto na interpretação e valorização de determinados comportamentos das crianças diagnosticadas com cariótipo 47, XYY. A atenção excessiva à sintomatologia típica associada ao desejo de controlar os comportamentos da criança poderá estar na origem de preocupações e ansiedade por parte dos pais e educadores que poderão igualmente sobrevalorizar ou minimizar determinada ação. (4) (19)

Investigações futuras deverão incidir sobre a relação genética entre o síndrome 47, XYY e patologias como a asma, a PDAH e a PEA. (19) Idealmente deveria ainda ser considerado um ajuste dos achados às condições socioeconómicas dos indivíduos em estudo. (13)

O potencial aumento do número de casos decorrente do crescente recurso a técnicas de rastreio pré-natal que identificam aneuploidias e o rigoroso estudo destes indivíduos deverá condicionar

uma melhoria significativa do conhecimento acerca das implicações orgânicas, neurodesenvolvimentais e comportamentais desta patologia.

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Sex Chromosome Abnormalities*. **Bacino, Carlos A.** s.l. : UpToDate, 2016.
2. *47,XYY Syndrome and Male Infertility*. **Kim, IW, et al.** s.l. : Reviews in Urology, 2013, Vols. 15(4):188-96.
3. *Preferential Y-Y pairing and synapsis and abnormal meiotic recombination in a 47,XYY man with non obstructive azoospermia*. **Wu, C, et al.** s.l. : Molecular Cytogenetics., 2016.
4. *Early manifestations in a cohort of children prenatally diagnosed with 47, XYY. Role of multidisciplinary counseling for parental guidance and prevention of aggressive behaviour*. **Lalatta, et al.** 2012, Italian Journal of Pediatrics, p. 38:52.
5. *An XYY human male*. **Sandberg, AA, et al.** 1961, The Lancet.
6. *An XYY Man with Progeny Indicating Familial Tendency to Non-disjunction*. **Hauschka, TS, et al.** 1962, American Journal of Human Genetics, pp. 4 (1): 22-30.
7. *Males with positive sex chromatin*. **Hambert, G.** s.l. : Psychiatric Research Center: St. Jorgen Hospital, University of Coteborg, Sweden, 1966.
8. *Urinary tract malformation in the XYY male*. **Machin, GA.** s.l. : Clinical Genetics, 1978, Vols. 14: 370-2.
9. *Aggressive Behaviour, Mental Subnormality and the XYY Male* . **Jacobs, P.A., et al.** 1965, Nature, p. 208: 1351.
10. *Sex Chromosome Abnormalities in the Male*. **Jacobs, Patricia A.** 1966, Journal of the Royal Medical Society, pp. Volume 5, Nº 2: 18-23.
11. *Behaviour Disorders and Pattern of Crime among XYY Males Identified at a Maximum Security Hospital*. **Price, W. H. e Whatmore, P.B.** 1967, British Medical Journal, pp. 533-536.
12. *YY Chromosomes and Antisocial Behaviour*. **Casey.** 1966a, Lancet, p. 2: 859.
13. *Criminality in men with Klinefelter's syndrome and XYY syndrome: a cohort study*. **Stochholm, J, Bojesen, A e Jensen, AS.** 2012, BMJ, p. 2: e000650.
14. *Long term outcome in children of sex chromosome abnormalities*. **Ratcliffe, Shirley.** 1999, Archives of Disease in Childhood, pp. 80: 192-195.
15. *An extra X or Y chromosome: contrasting the cognitive and motor phenotypes in childhood in boys with 47, XYY or 47, XXY Klinefelter syndrome*. **Ross, Judith L., et al.** 2009, Developmental Disabilities Research Reviews, pp. 15(4): 309-317.
16. *Abnormal sex chromosome constitution and longitudinal growth: serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, luteinizing hormone, and testosterone in 109 males with 47,XXY, 47,XYY, or sex-determining region of the Y chromosome*. **Aksela, L, Skakkebaek, NE e Juul, A.** s.l. : The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008, Vols. 93(1): 169-176.

17. *Prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities: the 8-year experience of a single medical center.* **Vaknin, Z, et al.** s.l. : Fetal Diagnosis and Therapy, 2008, Vols. 23(1):76-81.
18. *Behavioral and Social Phenotypes in Boys With 47, xYY Syndrome or 47, XXY Klinefelter Syndrome.* **Ross, Judith, et al.** 2012, Pediatrics, pp. Volume 129, Nº 4.
19. *47, XYY Syndrome: Clinical Phenotype and Timing of Ascertainment.* **Bardsley, Matha Zeger, et al.** 2013, Journal of Pediatrics, pp. 163(4): 1085-1094.
20. *Non-invasive prenatal screening versus prenatal diagnosis by array comparative genomic hybridization: a comparative retrospective study.* **Sotiriadis, A, et al.** s.l. : Prenatal Diagnosis, 2017.
21. *Males With an XYY Sex Chromosome Complement.* **Brown, Court W. M.** 1968, J. med. Genet., pp. 5, 341.
22. *Sex chromosome and the brain: a study of neuroanatomy in XYY syndrome.* **Bryant, Daniel, et al.** 2012, Developmental Medicine & Child Neurology, pp. 54: 1149-1156.
23. *Mortality and cancer incidence in males with Y polysomy in Britain: a cohort study.* **Higgins, CD, et al.** 2007, Human Genetics, pp. Volume 121 (6): 691-696.
24. *Síndrome 47 XYY - Com Arco Aórtico Direito e Ligamentum Arteriosum. Uma Associação Fortuita?* **Amador, António, et al.** s.l. : Acta Médica Portuguesa, 2007, Vols. 20: 575-579.
25. *Fifty-one prenatally diagnosed children and adolescents with sex chromosome abnormalities.* **Linden, MG e Bender, BG.** 2002, American Journal of Medical Genetics, pp. 110: 11-8.
26. *Fetal gonadal histology in XXXXY, XYY and XXX syndromes.* **Autio-Harmainen, H, Rapola, J e Aula, P.** s.l. : Clinical Genetics, 1980, Vols. 8(1): 1-5.
27. *Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy.* **Ferlin, A, et al.** 2007, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, pp. 92: 762-770.
28. *Social Function in multiple X and Y chromosome disorders: XXY, XYY, XXYY, XXXY.* **Visootsak, J e Graham, JM.** 2009, Develop Dis Research Rev, pp. 15: 328-332.
29. *Speech and learning disorders in children with sex chromosome abnormalities.* **Ratcliffe, SG.** s.l. : Developmental Medicine & Child Neurology, 1982, Vols. 24(1): 80-4.
30. *Emotional disorder in XYY children: four case reports.* **Ratcliffe, SG e Field, MA.** s.l. : Journal of Child Psychology and Psychiatry, 1982, Vols. 23(4): 401-6.
31. *Impulse, Aggression and Sexuality in the XYY Syndrome.* **Money, John.** s.l. : St. John's Law Review, 2012.
32. *47, XYY Syndrome: Clinical Phenotype and Timing of Ascertainment.* **Bardsley, Martha, et al.** 2013, Journal of Pediatrics, pp. 163: 1085-1094.

33. *Attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in children and adolescents with sex chromosome aneuploidy: XXY, XXX, XYY, and XXYY.* **Tartaglia, NR, et al.** s.l. : Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics, 2012, Vols. 33(4): 309-18.
34. *Autism Spectrum Disorder in Males with Sex Chromosome Aneuploidy: XXY/Klinefelter Syndrome, XYY, and XXYY.* **Tartaglia, NR, et al.** s.l. : Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics, 2017, Vols. 38(3):197-207.
35. *Autism spectrum disorders in XYY syndrome: two new cases and systematic review of the literature.* **Margari, L, et al.** s.l. : European Journal of Pediatrics, 2014, Vols. 173(3): 277-83.
36. *Behavioral phenotypes in males with XYY and possible role of increased NLGN4Y expression in autism features.* **Ross, JL, et al.** s.l. : Genes, Brain and Behaviour, 2015, Vols. 14(2): 137-44.
37. *Autism, language and communication in children with sex chromosome trisomies.* **Bishop, DV, et al.** 2010, Archives of Disease in Childhood, pp. 96: 954-9.
38. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth Edition (DSM-5).* **Association, American Psychiatric.** 2013.
39. *Brain morphology in children with 47, XYY syndrome: a voxel- and surface-based morphometric study.* **Lepage, JF, et al.** s.l. : Genes, Brain and Behaviour, 2014, Vols. 13(2):127-34.

VII. ANEXOS

VII.1. CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE PERTURBAÇÕES DA COMUNICAÇÃO

PERTURBAÇÃO DA LINGUAGEM (38 p. 48)

- A. Dificuldades persistentes na aquisição e uso da linguagem transversal às modalidades (isto é, falada, escrita, linguagem gestual ou outra) devido a défices na compreensão ou produção que incluem os seguintes:
 - 1. Vocabulário reduzido (conhecimento e uso de palavras).
 - 2. Estruturação frásica limitada (capacidade de juntar palavras e finais de palavras para formar frases com base em regras de gramática e morfologia).
 - 3. Deficiências no discurso (capacidade de usar vocabulário e ligar frases para explicar ou descrever um tópico ou série de eventos ou ter uma conversa).
- B. As capacidades linguísticas estão substancial ou quantitativamente abaixo das esperadas para a idade, resultando em limitações funcionais na comunicação efetiva, participação social, rendimento escolar ou desempenho ocupacional, individualmente ou em qualquer combinação.
- C. O início dos sintomas ocorre no início do período de desenvolvimento.
- D. As dificuldades não são atribuíveis a deficiência auditiva ou outra deficiência sensorial, disfunção motora ou outra condição médica ou neurológica e não são mais bem explicadas por incapacidade intelectual (perturbação do desenvolvimento intelectual) ou atraso global do desenvolvimento.

PERTURBAÇÃO DO SOM DA FALA (38 pp. 50-51)

- A. Dificuldade persistente na produção do som da fala que interfere com a inteligibilidade da fala ou impede a comunicação verbal de mensagens.
- B. A perturbação causa limitações na comunicação efetiva interferindo na participação social, realização académica ou desempenho ocupacional, individualmente ou em qualquer combinação.
- C. O início dos sintomas acontece no início do período de desenvolvimento.
- D. As dificuldades não são atribuíveis a condições congénitas ou adquiridas como paralisia cerebral, fenda palatina, surdez ou perda auditiva, lesão cerebral traumática ou outras condições médicas ou neurológicas.

VII.2. CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE INCAPACIDADE INTELECTUAL/ PERTURBAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO INTELECTUAL (38 p. 38)

A incapacidade intelectual (perturbação do desenvolvimento intelectual) é uma perturbação com início durante o período do desenvolvimento que inclui défices de funcionamento intelectual e adaptativo nos domínios conceptual, social e prático. Os seguintes três critérios têm de ser cumpridos:

- A. Défices em funções intelectuais como raciocínio, resolução de problemas, planeamento, pensamento abstrato, discernimento, aprendizagem académica e aprendizagem pela experiência, confirmados tanto por avaliação clínica como por testes de inteligência individualizados e estandardizados.
- B. Défices no funcionamento adaptativo que resultam na falha em atingir os padrões de desenvolvimento e socioculturais de independência pessoal e responsabilidade social. Sem suporte contínuo, os défices adaptativos limitam o funcionamento numa ou mais atividades da vida diária, como comunicação, participação social e subsistência independente, em múltiplos ambientes como casa, escola, trabalho e comunidade.
- C. Início dos défices intelectuais e adaptativos durante o período de desenvolvimento.

Nota. O termo diagnóstico incapacidade intelectual é o termo equivalente do diagnóstico de perturbações do desenvolvimento intelectual da ICD-11. Embora o termo incapacidade intelectual seja usado neste manual, ambos os termos são usados no título para clarificar as relações com outros sistemas de classificação. Além disso, um estatuto federal dos EUA (Lei Pública 111-256, Lei de Rosa) substituiu o termo atraso mental por incapacidade intelectual e as publicações de investigação usam o termo incapacidade intelectual. Assim, incapacidade intelectual é o termo comum usado por profissionais médicos, de educação e outros, bem como pelo público leigo e grupos de apoio.

Nota de codificação. O código ICD-9-CM para incapacidade intelectual (perturbação do desenvolvimento intelectual) é o **319**, o qual é atribuído independentemente do especificador de gravidade. O código ICD-10-CM depende do especificador de gravidade (ver abaixo).

Especificar gravidade atual:

317 (F70) Ligeira

318.0 (F71) Moderada

318.1 (F72) Grave

318.2 (F73) Profunda

VII.3. CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE PERTURBAÇÃO DESAFIANTE DE OPOSIÇÃO (38 pp. 554-555)

- A. Um padrão de humor zangado/irritável, comportamento conflituoso/desafiante ou comportamento vingativo, que dura pelo menos 6 meses, caracterizado pela presença de pelo menos 4 sintomas de qualquer uma das seguintes categorias que ocorrem durante a interação com pelo menos um indivíduo que não seja irmão ou irmã.

Humor zangado/irritável

1. Com frequência perde o controle.
2. Com frequência é suscetível ou facilmente incomodado pelos outros.
3. Sente frequentemente raiva e ressentimento.

Comportamento conflituoso/desafiante

4. Discute frequentemente com figuras de autoridade ou, no caso das crianças e adolescentes, com adultos.
5. Com frequência, desafia ou recusa cumprir pedidos de figuras de autoridade ou regras.
6. Com frequência, aborrece deliberadamente as outras pessoas.
7. Com frequência, culpa os outros pelos seus erros ou mau comportamento.

Comportamento vingativo

8. Foi rancoroso ou vingativo pelo menos 2 vezes nos últimos 6 meses.

Nota. A frequência e a persistência destes comportamentos devem ser usadas para distinguir um comportamento que se encontra dentro dos limites da normalidade de um comportamento que é sintomático. Para crianças com menos de 5 anos, o comportamento deve estar presente durante a maioria dos dias por um período de pelo menos 6 meses, exceto indicação contrária (Critério A8). Para indivíduos com 5 anos ou mais, o comportamento deve ocorrer pelo menos uma vez por semana durante pelo menos 6 meses, exceto indicação contrária (Critério A8). Enquanto estes critérios são orientadores de um nível de frequência mínimo para definir o sintoma, outros fatores também devem ser considerados, tais como a frequência e a intensidade do comportamento estarem para além dos limites normativos para um indivíduo de nível de desenvolvimento, género e cultura comparáveis.

- B. A perturbação do comportamento está associada a mal-estar do indivíduo ou de outras pessoas do seu contexto social próximo (por exemplo, família, grupo de pares, colegas de trabalho) ou tem impacte negativo nas áreas social, educacional, ocupacional, ou noutras áreas importantes do funcionamento do indivíduo.

C. O comportamento não ocorre exclusivamente no contexto de uma perturbação psicótica, de uso de substâncias, depressiva ou bipolar, também não são preenchidos os critérios de perturbação de desregulação do humor disruptivo.

Especificar a gravidade atual:

Ligeira. Os sintomas estão confinados apenas a 1 contexto (por exemplo, em casa, na escola, no trabalho, com os pares).

Moderada. Alguns sintomas estão presentes em pelo menos 2 contextos.

Grave. Alguns sintomas estão presentes em 3 ou mais contextos.

VII.4. CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE PERTURBAÇÃO DO ESPECTRO DO AUTISMO (38 pp. 57-59)

- A. Défices persistentes na comunicação social e interação social transversais a múltiplos contextos, manifestados pelos seguintes, atualmente ou no passado (os exemplos são ilustrativos, não exaustivos; ver texto):
1. Défices na reciprocidade social-emocional, variando, por exemplo, de uma aproximação social anormal e fracasso na conversação normal; a uma partilha reduzida de interesses, emoções ou afeto; a fracasso em iniciar ou responder a interações sociais.
 2. Défices nos comportamentos comunicativos não verbais usados para a interação social, variando, por exemplo, de uma comunicação verbal e não verbal pobremente integrada, a anomalias no contacto ocular e linguagem corporal ou défices na compreensão e uso de gestos, a uma total falta de expressões faciais e comunicação não verbal.
 3. Défices em desenvolver, manter e compreender relacionamentos, variando, por exemplo, de dificuldades em ajustar o comportamento de forma a adequar-se aos vários contextos sociais; a dificuldades em partilhar jogos imaginativos ou fazer amigos; a ausência de interesse nos pares.

Especificar a gravidade atual:

A gravidade é baseada nos défices da comunicação social e nos padrões de comportamento restritos e repetitivos (ver tabela 2).

- B. Padrões restritos e repetitivos do comportamento, interesses ou atividades, manifestados por pelo menos 2 dos seguintes, atualmente ou no passado (os exemplos são ilustrativos, não exaustivos; ver texto):
1. Movimentos motores, uso de objetos ou fala estereotipados ou repetitivos (por exemplo, estereotípias motoras simples, alinhar brinquedos ou sacudir objetos, ecolalia, frases idiossincráticas).
 2. Insistência na monotonia, aderência inflexível a rotinas ou padrões ritualizados de comportamento verbal ou não verbal (por exemplo, angústia extrema com pequenas mudanças, dificuldades com transições, padrões de pensamento rígidos, rituais de cumprimento, necessidade de fazer o mesmo percurso ou comer a mesma comida todos os dias).

3. Interesses altamente restritos e fixos, que são anormais na intensidade ou foco (por exemplo, ligação forte ou preocupação com objetos incomuns, interesses excessivamente circunscritos ou perseverantes).
4. Hiper ou hiporreatividade a estímulos sensoriais ou interesse incomum por aspetos sensoriais do ambiente (por exemplo, indiferença aparente à dor/temperatura, respostas adversas a sons ou texturas específicas, tocar ou cheirar objetos excessivamente, fascinação visual com luzes ou movimento).

Especificar gravidade atual:

A gravidade é baseada nos défices da comunicação social e nos padrões de comportamento restritos e repetitivos (ver tabela 2).

- C. Os sintomas têm que estar presentes no início do período de desenvolvimento (mas podem não se tornar totalmente manifestas até as exigências sociais excederem as capacidades limitadas ou podem ser mascaradas mais tarde na vida por estratégias aprendidas).
- D. Os sintomas causam prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, ocupacional ou noutras áreas importantes do funcionamento atual.
- E. Estas perturbações não são mais bem explicadas por incapacidade intelectual (perturbação do desenvolvimento intelectual) ou atraso global do desenvolvimento. A incapacidade intelectual e a perturbação do espectro do autismo coocorrem muitas vezes; para efetuar diagnósticos comórbidos de perturbação do espectro do autismo e incapacidade intelectual, a comunicação social deve estar abaixo do esperado para o nível geral do desenvolvimento.

Nota. Os indivíduos com um diagnóstico do DSM-IV bem estabelecido de perturbação autística, perturbação de Asperger ou perturbação global do desenvolvimento sem outra especificação devem receber o diagnóstico de perturbação do espectro do autismo. Os indivíduos que têm défices marcados na comunicação social, mas cujos sintomas não cumprem de outra forma os critérios para perturbação do espectro do autismo, devem ser avaliados para perturbação da comunicação social (pragmática).

Especificar se:

Com ou sem défice intelectual acompanhante.

Com ou sem défice da linguagem acompanhante.

Associada a uma condição médica ou genética ou fator ambiental conhecidos.

(Nota de codificação. Usar código adicional para identificar a condição médica ou genética associada.)

Associada com outra perturbação do neurodesenvolvimento, mental ou comportamental. (**Nota de codificação.** Usar código(s) adicional(is) para identificar as perturbações do neurodesenvolvimento, mentais ou comportamentais associadas.)

Com catatonia (remeter para os critérios de catatonia associada a outra perturbação mental, pp 140-141, para definição). (**Nota de codificação.** Usar código adicional 293.89 [F06.1] catatonia associada a perturbação do espectro do autismo para indicar a presença de catatonia comórbida.)

VII.5 CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE PERTURBAÇÃO DE DÉFICE DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (38 pp. 69-71)

A. Um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere com o funcionamento ou desenvolvimento, caracterizado por (1) e/ou (2)

1. **Desatenção:** 6 (ou mais) dos seguintes sintomas persistiram pelos menos durante 6 meses num grau que é inconsistente com o nível de desenvolvimento e que tem impacto negativo direto nas atividades sociais e académicas/ocupacionais:

Nota. Os sintomas não são apenas uma manifestação de comportamento de oposição, desafio, hostilidade ou falhas na compreensão de tarefas ou instruções. Para adolescentes mais velhos e adultos (17 anos e mais), são necessários pelo menos 5 sintomas.

- a. Frequentemente, falha em prestar atenção aos pormenores ou comete erros por descuido nas tarefas escolares, no trabalho, ou noutras atividades (por exemplo, negligencia ou perde pormenores, o trabalho é impreciso).
- b. Frequentemente, tem dificuldade em manter a atenção no desempenho de tarefas ou atividades (por exemplo, tem dificuldades em manter-se concentrado durante aulas, conversas ou leitura prolongada).
- c. Frequentemente, parece não ouvir quando se lhe fala diretamente (por exemplo, parece estar com o pensamento noutro assunto, mesmo na ausência de uma distração óbvia).
- d. Frequentemente, não segue as instruções e não termina os trabalhos escolares, encargos ou deveres no local de trabalho (por exemplo, inicia as tarefas, mas depressa perde a concentração e é facilmente desviado).
- e. Frequentemente, tem dificuldade em organizar tarefas e atividade (por exemplo, dificuldade em gerir tarefas sequenciais; dificuldade em manter materiais e pertences em ordem; trabalho confuso e desorganizado; tem uma pobre gestão de tempo; falha em cumprir prazos).
- f. Frequentemente, evita, não gosta ou está relutante em envolver-se em tarefas que requeiram um esforço mental mantido (por exemplo, trabalhos escolares ou de casa; para adolescentes mais velhos e adultos, preparar relatórios, completar formulários, rever textos longos).
- g. Frequentemente, perde objetos necessários para tarefas e atividade (por exemplo, materiais escolares, lápis, livros, ferramentas, carteiras, chaves, documentos, óculos, telemóveis).

- h. Frequentemente, é facilmente distraído por estímulos alheios (para adolescentes mais velhos e adultos podem-se incluir pensamentos não relacionados).
 - i. Esquece-se com frequência das atividades quotidianas (por exemplo, efetuar tarefas, fazer recados; para adolescentes mais velhos e adultos, devolver chamadas, pagar contas, manter compromissos).
2. **Hiperatividade-impulsividade:** 6 (ou mais) dos seguintes sintomas persistiram pelos menos durante 6 meses a um nível que é inconsistente com o nível de desenvolvimento e que tem impacte negativo direto nas atividades sociais e académicas/ocupacionais:
- Nota.** Os sintomas não são apenas uma manifestação de comportamento de oposição, desafio, hostilidade ou falhas na compreensão de tarefas ou instruções. Para adolescentes mais velhos e adultos (17 anos e mais), pelo menos 5 sintomas são necessários.
- a. Frequentemente, agita ou bate com as mãos ou os pés ou remexe-se quando está sentado.
 - b. Frequentemente, levanta-se em situações em que se espera que esteja sentado (por exemplo, levanta-se do seu lugar na sala de aula, no escritório ou outro local de trabalho ou noutras situações que requerem permanecer sentado).
 - c. Frequentemente, corre ou salta em situações em que é inadequado fazê-lo. (Nota: Em adolescentes ou adultos pode limitar-se a sentir-se inquieto).
 - d. Frequentemente, é incapaz de jogar ou envolver-se com tranquilidade em atividades de lazer.
 - e. Está frequentemente “em movimento”, agindo como se estivesse “ligado a um motor” (por exemplo, sente-se desconfortável ou é incapaz de estar quieto por períodos extensos, como em restaurantes, encontros; pode ser experienciado por outros como estando impaciente ou com dificuldade em acompanhar).
 - f. Frequentemente, fala em excesso.
 - g. Frequentemente, precipita as respostas antes que as perguntas tenham acabado (por exemplo, completa as frases das pessoas; não consegue esperar pela sua vez de entrar na conversa).
 - h. Frequentemente, tem dificuldade em esperar pela sua vez (por exemplo, enquanto espera numa fila).
 - i. Frequentemente, interrompe ou interfere nas atividades dos outros (por exemplo, intromete-se nas conversas, jogos ou atividades; pode começar a usar as coisas das outras pessoas sem pedir ou receber permissão; para adolescentes e adultos, pode intrometer-se ou assumir o controlo do que os outros estão a fazer).

- B. Vários dos sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade surgiram antes dos 12 anos de idade.
- C. Vários dos sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estão presentes em 2 ou mais contextos (por exemplo, em casa, escola ou trabalho; com amigos ou familiares; noutras atividades).
- D. Existem provas evidentes de que os sintomas interferem com, ou reduzem, a qualidade do funcionamento social, académico ou ocupacional.
- E. Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de esquizofrenia ou outra perturbação psicótica e não são mais bem explicados por outra perturbação mental (por exemplo, perturbação do humor, perturbação de ansiedade, perturbação dissociativa, perturbação da personalidade, intoxicação ou abstinência de substâncias).

Especificar se:

314.01 (F90.2) Apresentação combinada. Se estão preenchidos o Critério A1 (desatenção) e Critério A2 (hiperatividade-impulsividade) durante os últimos 6 meses.

314.00 (F90.0) Apresentação predominantemente de desatenção. Se está preenchido o Critério A1 (desatenção) mas não o Critério A2 (hiperatividade-impulsividade) durante os últimos 6 meses.

314.01 (F90.1) Apresentação predominantemente de hiperatividade-impulsividade. Se está preenchido o Critério A2 (hiperatividade-impulsividade) mas não o Critério A1 (desatenção) durante os últimos 6 meses.

Especificar se:

Em remissão parcial. Quando os critérios completos foram preenchidos previamente, mas nos últimos 6 meses os critérios não foram completamente preenchidos e os sintomas ainda resultam num défice do funcionamento social, académico ou ocupacional.

Especificar gravidade atual:

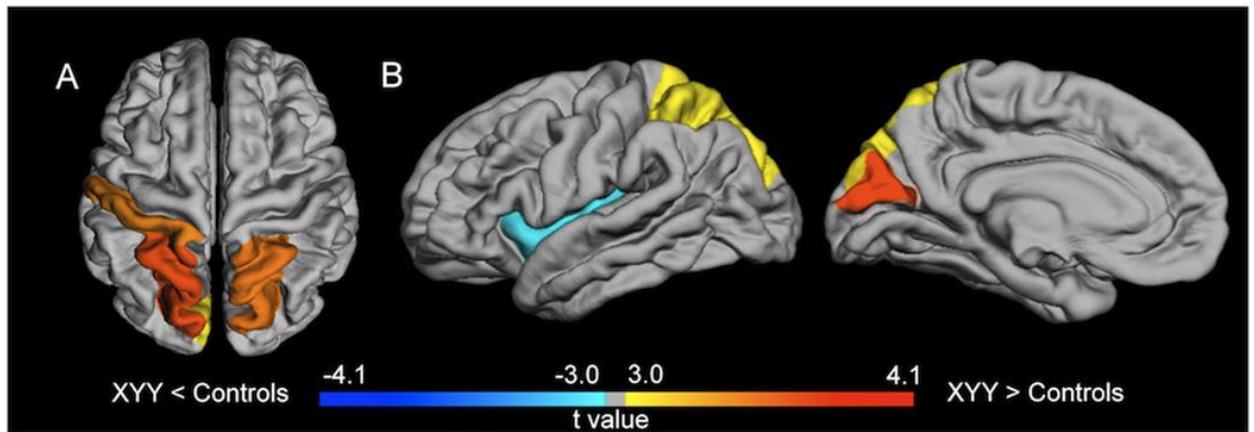
Ligeira. Estão presentes poucos, se alguns, sintomas excedentes em relação aos necessários para efetuar o diagnóstico e os sintomas não resultam em défices mínimos no funcionamento social ou ocupacional.

Moderada. Estão presentes sintomas ou défice funcional entre “ligeiro” e “grave”.

Grave. Estão presentes muitos sintomas excedentes em relação aos necessários para efetuar o diagnóstico ou vários sintomas que são particularmente graves ou os sintomas resultam num défice marcado do funcionamento social ou ocupacional.

VII.6. NEUROMORFOLOGIA

IMAGEM 1 (39)

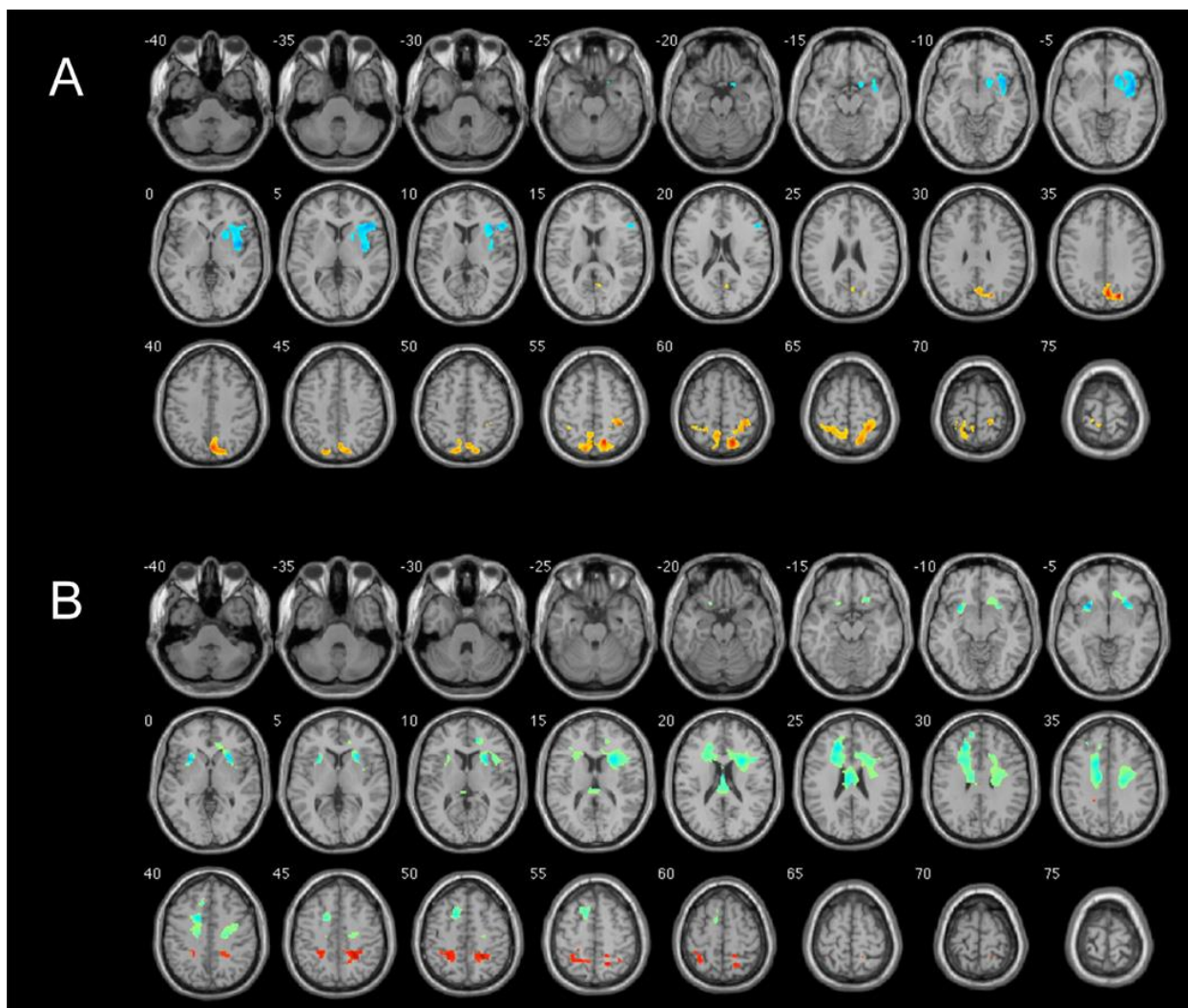


Diferenças observadas nas diferentes regiões cerebrais:

(A) Volume de substância branca; **(B)** Área de superfície cortical.

As cores frias correspondem a regiões com redução do volume de substância branca ou da área de superfície cortical em indivíduos com síndrome 47, XYY por comparação com os controles. As cores quentes correspondem a regiões com aumento do volume de substância branca ou da área de superfície cortical em indivíduos com síndrome 47, XYY por comparação com os controles.

IMAGEM 2 (39)



Resultados da análise de imagens cerebrais de ressonância magnética utilizando o método de morfometria baseada em voxel:

(A) Resultados da análise relativa ao volume de substância cinzenta.

As cores frias correspondem a regiões com redução do volume de substância cinzenta em indivíduos com síndrome 47, XYY por comparação com os controles XY.

As cores quentes correspondem a regiões com aumento do volume de substância cinzenta em indivíduos com síndrome 47, XYY por comparação com os controles XY.

(B) Resultados da análise relativa ao volume de substância branca.

As cores frias correspondem a regiões com redução do volume de substância branca em indivíduos com síndrome 47, XYY por comparação com os controles XY.

As cores quentes correspondem a regiões com aumento do volume de substância branca em indivíduos com síndrome 47, XYY por comparação com os controles XY.